



# notiziario

registro toscano difetti congeniti registro toscano difetti congeniti

ANNO 11° - N. 1 Marzo 2011

## SINDROME DA INSENSIBILITÀ AGLI ANDROGENI

La sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS) è una condizione che si instaura durante lo sviluppo degli organi e dell'apparato riproduttivo e genitale e provoca un'interruzione dello sviluppo dell'apparato riproduttivo nel feto. Un neonato di aspetto femminile affetto da AIS presenta un corredo cromosomico maschile (XY).

Fino all'8ª settimana di gestazione l'apparato riproduttivo è uguale nei due sessi. In un feto in cui si formano i testicoli si ha una trasformazione degli organi genitali interni in senso maschile per l'azione dell'ormone antimulleriano prodotto dalle cellule del Sertoli ed il testosterone ed il deidrotestosterone prodotti dalle cellule di Leydig. Se questi ormoni non sono prodotti o funzionano parzialmente, il feto non potrà sviluppare in senso maschile e presenterà alla nascita un aspetto femminile con vari gradi di ambiguità dei genitali. C'è uno sviluppo di testicoli embrionali che iniziano a produrre androgeni, ma questi ormoni non sono in grado di completare lo sviluppo dei caratteri maschili a causa dell'insensibilità dei tessuti fetali agli androgeni. Per tale motivo le caratteristiche genitali esterne seguono uno sviluppo di tipo femminile.

L'insensibilità agli androgeni è dovuta ad un gene presente nel cromosoma X e l'AIS è una condizione recessiva X linked.

L'insensibilità agli androgeni può presentarsi in vari gradi: da 1 (forma leggera) a 7 (forma completa). Nell'ultimo caso si parla di CAIS, mentre negli altri sei di PAIS. Nelle forme parziali si va dal grado 1 con lieve insensibilità e genitali esterni maschili, al grado 6 con insensibilità elevata ed aspetto dei genitali femminile.

Le prime osservazioni cliniche della sindrome da insensibilità agli androgeni sono dovute al ginecologo americano M. Morris che diede alla condizione il nome di sindrome di femminilizzazione testicolare.

Le caratteristiche dei soggetti studiati erano: aspetto del corpo di tipo femminile, seno sviluppato con capezzoli poco sviluppati e di colore chiaro, scarsa od assente peluria pubica ed ascellare, genitali esterni femminili, vagina cieca, genitali interni ipotrofici od assenti, testicoli ritenuti spesso nelle grandi labbra, produzione di androgeni ed estrogeni, aumento di gonadotropine. Sia nella forma completa che in quella parziale, non sono presenti ovaie, utero e tube di Falloppio. La vagina è a fondo cieco e spesso corta. Alla pubertà avviene lo sviluppo femminile del corpo, ma non compaiono le mestruazioni e i soggetti sono sterili. Le gonadi ritenute possono provocare ernia inguinale.

Nelle forme PAIS i genitali esterni possono essere ambigui. Nei gradi 4 e 5 il clitoride è grande; nel grado 5 si può avere una parziale fusione delle grandi labbra che può essere separata chirurgicamente. In età adulta si può praticare la dilatazione vaginale o, se necessario, un intervento di vaginoplastica.

Nel grado 2 i genitali esterni sono di tipo maschile con ipospadia. La decisione circa il sesso da assegnare ad un soggetto con PAIS va presa tenendo conto di due obiettivi: le migliori opportunità per la funzionalità sessuale con il minor intervento chirurgico e la previsione di una pubertà che si accordi con il sesso assegnato.

Tutte le donne CAIS con più di 12 anni devono assumere estrogeni, all'inizio per stimolare lo sviluppo del seno e degli organi genitali, in seguito per favorire il deposito di calcio nelle ossa e per ridurre il rischio di malattie cardiache dopo la menopausa.

Gli estrogeni devono essere assunti per tutta la vita, o per via orale, o attraverso cerotti transdermici. Condizioni simili all'AIS possono essere dovute a: disordini nella formazione delle gonadi, sindrome di Swyer, mosaicismo XO/XY, disordini nella produzione di testosterone, ipoplasia cellule di Leydig, deficit di 5 alfa reduttasi.

## AGGIORNAMENTI

### Leucodistrofia megalencefalica

La leucodistrofia megalencefalica con cisti subcorticali o sindrome di Van der Knapp è una rara forma di leucodistrofia caratterizzata da atassia precoce seguita da progressivo coinvolgimento dei tratti piramidali e deterioramento mentale.

La megalencefalia compare entro il primo anno di vita e la risonanza magnetica mostra i sintomi precoci di un severo coinvolgimento della sostanza bianca che contrasta con un quadro relativamente lieve.

Le gravi anomalie neuroradiologiche si accompagnano a caratteristiche cliniche più lievi rispetto ad altre forme di leucodistrofia.

Negli stadi più avanzati si ha un deterioramento cognitivo, responsabile in maniera rilevante della complessiva invalidità. È una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva.

In famiglie di diversa origine etnica sono state identificate varie mutazioni nel gene MLC1 (22q13.33) che codifica per una proteina la cui funzione è sconosciuta.

### Sclerosi multipla

Circa 2 milioni di persone al mondo soffrono di sclerosi multipla e le donne in epoca riproduttiva sono due volte superiori ai maschi.

Per tale motivo, sempre più le future mamme sentono l'esigenza di conoscere eventuali effetti della terapia e della malattia in esame durante il corso di una gravidanza.

Il gruppo di studi della Società Italiana di Neurologia ha condotto una ricerca per valutare i rischi in gravidanza ed eventuali conseguenze per il feto esposto all'interferone.

Sono stati selezionati due gruppi di gravide: il primo con pazienti che avevano sospeso l'interferone a meno di 4 settimane dal concepimento ed un gruppo con donne che avevano sospeso il farmaco più di 4 settimane prima del parto o che non avevano fatto uso del farmaco.

Sono state analizzate 396 gravidanze tra cui 88 gravidanze classificate come esposte.

In questo gruppo l'incidenza dell'aborto spontaneo si è collocata in un *range* sovrapponibile a quello della popolazione generale, mentre è stata osservata l'associazione con peso e lunghezza inferiori alla norma.

L'esposizione ad interferone e la necessità di taglio cesareo sono stati i soli fattori predittivi di parto prematuro. Nei nati da pazienti esposte non si sono registrate complicanze a carico del feto e nel corso del *follow-up* (2,1 anni) non si sono rilevate malformazioni.

### Gene rarissimo

I genetisti dell'Università di Torino hanno scoperto il gene all'origine di una rara malattia genetica i cui sintomi, registrati nella letteratura mondiale solo in 16 soggetti, consistono in calcificazioni abnormi delle articolazioni e delle arterie degli arti inferiori. La rara patologia si presenta in maniera simile alle gravi artriti degli anziani con la differenza che i primi disturbi si manifestano intorno ai 18 anni.

All'origine di questa patologia c'è il malfunzionamento di un gene, chiamato NT5E. Questo gene nei soggetti sani è preposto alla produzione di adenosina, sostanza inibitrice delle calcificazioni.

La mancata produzione di adenosina da parte dei soggetti affetti determina le imponenti calcificazioni alle articolazioni ed alle arterie, con dolori e difficoltà di movimento.

Il difetto viene ereditato come carattere autosomico recessivo.

L'importanza della scoperta è nel fatto che, una volta studiati i meccanismi regolatori, questi si possono trasferire su malattie più diffuse che presentano sintomi analoghi, e le eventuali terapie possono essere estese ad altre patologie.

## NOVITÀ

### Malattie Autoimmuni

L'eccesso calorico ed il conseguente sovrappeso predispongono alle malattie autoimmuni.

Un gruppo di ricercatori del CNR di Napoli ha identificato un fattore della cellula detto mTOR (mammalian target of rapamycin), responsabile del controllo della captazione dei nutrienti (aminoacidi e glucosio) e dei livelli energetici intracellulari.

L'mTOR controlla la crescita di un particolare gruppo di linfociti detti T regolatori, fondamentali nella protezione dalle malattie autoimmunitarie e infiammatorie, modificando nel tempo la propria attività.

I cambi dinamici sarebbero cruciali per la crescita di tali linfociti ed il blocco delle oscillazioni potrebbe indurre un cattivo funzionamento di mTOR, predisponendo allo sviluppo delle malattie.

### Proteina WNT5

Un gruppo di ricercatori Telethon ha chiarito il meccanismo con cui si formano particolari cellule nervose, alterate in diverse malattie. Una proteina segnale WNT5 dirige il comportamento delle cellule staminali presenti nel cervello e le induce a formare un tipo specializzato di cellule nervose, i neuroni GABAergici.

Alterazioni nella quantità o nella qualità di questi neuroni o nel loro processo di sviluppo sono state associate a malattie come la corea di Huntington, la sindrome di Rett, la sindrome feto alcolica o l'epilessia. Studiando un gruppo di geni Dlx, responsabili di malattie genetiche caratterizzate da difetti dello sviluppo dello scheletro in epoca embrio-fetale, questi ricercatori hanno constatato che tali geni giocano un ruolo attivo nello sviluppo del nostro cervello, in particolare nella formazione dei neuroni GABAergici le cui alterazioni sono associate alle diverse malattie.

### Celocentesi

Una tecnica per la diagnosi prenatale delle emoglobinopatie, utilizzabile soprattutto nella diagnosi della talassemia, si chiama celocentesi.

È una tecnica non invasiva, infatti il prelievo avviene attraverso la vagina senza dover perforare il sacco amniotico e la placenta, e consente un risultato già al secondo mese di gravidanza.

Presso il servizio di ematologia dell'ospedale di Palermo sono state studiate 111 gravidanze a rischio di talassemia e solo in un caso le cellule prelevate non sono state sufficienti per la diagnosi, mentre negli altri casi i risultati sono stati sempre confermati dalle amniocentesi di controllo.

### Malattie metaboliche

È nato a Padova il Registro europeo dei pazienti con malattie metaboliche rare, con le strategie diagnostiche e terapeutiche attuali.

L'Azienda ospedaliera di Padova avvierà la piattaforma italiana di raccolta dati per individuare la strategia più consona di intervento terapeutico per tutto il territorio nazionale, strategia che verrà concordata anche a livello europeo.

Il progetto, affidato alla Direzione Generale dell'Azienda padovana, è curato nell'aspetto scientifico dal Prof. Burlina, direttore dell'Unità operativa di malattie metaboliche ereditarie.

Al progetto partecipano i 12 principali centri rappresentanti di 10 nazioni.

## CONGRESSI

### **Nuove normalità, nuove patologie, nuove pratiche. 6° Congresso Europeo in Psicopatologia dell'infanzia**

*Bologna, Palazzo dei Congressi-Fiera  
5-7 maggio 2011*

Nuove concezioni della patologia mentale; impatto dei cambiamenti sociali sullo sviluppo; strutture per la prevenzione, cura e riabilitazione; perinatalità; psicanalisi oggi; approcci di mediazione; figli di migranti.

[www.aepea2011.eu](http://www.aepea2011.eu)

[aepea2011@ceisformazione.eu](mailto:aepea2011@ceisformazione.eu)

### **Attualità in Neonatologia.**

*Genova, Centro Congressi Castello Simon Boccanegra*

*6-7 maggio 2011*

Rianimazione in sala parto; utilizzo della CPAP; ipertensione polmonare; diagnosi pre e postatale delle cardiopatie congenite; infezioni e sepsi neonatali; il neonato patologico: continuità assistenziale.

[www.biomediamedia.net](http://www.biomediamedia.net)

[dea.domina@biomediamedia.net](mailto:dea.domina@biomediamedia.net)

### **Mastallergy 2011**

#### **Congresso nazionale di allergologia interattiva per il bambino e l'adulto.**

*Bari, Villa Romanizzi-Carducci*

*20-21 maggio 2011*

Corsi interattivi con approfondimenti teorico-pratici su immunoterapia, rino-pneumologia, allergologia molecolare, patch test.

Linee guida su asma, vaccini, allergie, otiti, polmoniti, orticaria, dermatite.

[www.pediatria.it/congressi](http://www.pediatria.it/congressi)

[info@meeting-planner.it](mailto:info@meeting-planner.it)

### **International Conference for Rare Disease and Orphan Drugs (ICORD).**

*Tokio, 21-23 maggio 2011*

Spirito del meeting è quello di dare una prospettiva globale che vada oltre i confini del singolo Stato, per tutti coloro che sono coinvolti nel settore delle malattie rare. Sono quindi invitati rappresentanti istituzionali, medici, ricercatori e industrie farmaceutiche.

[www.icord.se](http://www.icord.se)

[raredisease@icord.se](mailto:raredisease@icord.se)

### **Congresso Italiano di trombosi ed emostasi nella donna e nel bambino.**

*Padova, Aula Morgagni Policlinico Universitario  
25-28 maggio 2011*

Terapia ormonale e trombofilia; tromboembolismo in gravidanza; coagulopatie emorragiche in gravidanza; test di coagulazione; la trombosi in epoca neonatale e pediatrica; il bambino e la trombosi cerebrale; il bambino e l'emorragia.

[www.biomediamedia.net](http://www.biomediamedia.net)

[congressotrombosi@biomediamedia.net](mailto:congressotrombosi@biomediamedia.net)

### **IV Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Ospedaliera.**

#### **XV Congresso Nazionale Incontri pediatrici normanni.**

*Capri, 6-8 ottobre 2011*

Formazione specializzandi; situazione ospedali; legge pediatria ospedaliera regionale; risk management; sindacato e pediatri; reti assistenziali; fuga dagli ospedali; pediatria europea; trasporto neonatale; emergenza-urgenza; sicurezza.

[www.biomediamedia.net](http://www.biomediamedia.net)

[rita.pagani@biomediamedia.net](mailto:rita.pagani@biomediamedia.net)